

Datum  
2015-11-19Vår beteckning  
1697/2015**SÖKANDE**NOVARTIS SVERIGE AB  
BOX 1150  
183 11 TÄBY**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-11-20 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

| Namn     | Form  | Styrka | Förp.  | Varunr | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|----------|---|--------|--|--------|-----------|-----------|
| Signifor | Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension | 20 mg  | Injektionsflaska + förfylld spruta, 1 x (20 mg och 2 ml) | 049116 | 19 346,30 | 19 513,50 |
| Signifor | Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension | 40 mg  | Injektionsflaska + förfylld spruta, 1 x (40 mg och 2 ml) | 058207 | 21 495,70 | 21 662,50 |
| Signifor | Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension | 60 mg  | Injektionsflaska + förfylld spruta, 1 x (60 mg och 2 ml) | 386133 | 21 495,70 | 21 662,50 |

## ANSÖKAN

NOVARTIS SVERIGE AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

| Namn     | Form  | Styrka | Förp.  | Varunr | AIP (SEK) |
|----------|---|--------|--|--------|-----------|
| Signifor | Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension | 20 mg  | Injektionsflaska + förfylld spruta, 1 x (20 mg och 2 ml) | 049116 | 19 346,30 |
| Signifor | Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension | 40 mg  | Injektionsflaska + förfylld spruta, 1 x (40 mg och 2 ml) | 058207 | 21 495,70 |
| Signifor | Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension | 60 mg  | Injektionsflaska + förfylld spruta, 1 x (60 mg och 2 ml) | 386133 | 21 495,70 |

## UTREDNING I ÄRENDET

Akromegali är en sällsynt hormonell sjukdom hos vuxna som orsakas av överproduktion av tillväxthormon. Överproduktionen beror vanligen på en godartad tumör i hypofysen. Akromegali karaktäriseras av en gradvis tillväxt av händer, fötter och utskjutande delar i ansiktet såsom näsa, öron, haka och läppar. En rad andra organ drabbas också vilket leder till en mängd följsjukdomar såsom hjärt- och kärlsjukdomar, diabetes, ledsjukdomar, frakturer, och andningsuppehåll i sömnen.

Signifor är indikerat för patienter med akromegali som inte blivit botade genom kirurgiskt borttagande av hypofystumören och som är otillräckligt kontrollerade på behandling med annan somatostatinanalog. Signifor innehåller den aktiva substansen pasireotid som är en analog till det kroppsegna proteinet somatostatin. Pasireotid utövar sin farmakologiska aktivitet via bindning till somatostatinreceptorer och hämmar på så sätt utsöndringen av tillväxthormon. Till skillnad från de andra somatostatinanalogerna oktreotid och lanreotid binder pasireotid med hög potens till flera olika somatostatinreceptorer.

Enligt internationella behandlingsriktlinjer behandlas patienter med akromegali kirurgiskt i första hand, medicinskt i andra hand och med strålning i tredje hand<sup>1,2</sup>. Sjukdomen anses vara under biokemisk kontroll då nivåerna av tillväxthormon och av proteinet IGF-1 som medierar effekterna av tillväxthormonet i kroppen är normaliserade. Vid medicinsk behandling rekommenderas somatostatinanalogerna (SSA) Sandostatin LAR (oktreotid) och Somatuline Autogel (lanreotid) i första hand. Patienter med en lindrigare sjukdom kan dock behandlas med dopaminagonister. För patienter som inte har tillräcklig effekt av SSA rekommenderas Somavert (pegvisomant) ensamt eller i kombination med SSA. Pegvisomant som är den

<sup>1</sup> Katznelson L., Laws E.R., Melmed S. et al., *J Clin Endocrinol Metab* 99: 3933–3951, 2014

<sup>2</sup> Giustina A., Chanson P., Kleinberg D. et al., *Nat Rev Endocrinol*, 10, 243-248, April 2014

aktiva substansen i Somavert hämmar receptorn för tillväxthormon och påverkar därför bara nivåerna av IGF-1 och inte tillväxthormonnivåerna. Andra kombinationer av ovan nämnda läkemedel kan också ges till patienter för att försöka uppnå kontroll av sjukdomen.

Patienter som är aktuella för behandling med Signifor är de som inte uppnått kontroll av sjukdomen vid behandling med SSA. Enligt företaget kan dessa antingen fortsätta behandlas med SSA eller så kan de byta till Somavert med eller utan SSA. TLV:s kliniska expert uppgav att patienter som hon skulle behandla med Signifor, om det fanns tillgängligt, behandlas med en kombination av Somavert och SSA idag. Vidare uppgav hon att patienter med blygsamma symptom ibland kan stå kvar på behandling med SSA trots att de inte uppnått biokemisk kontroll, detta på grund av den mer krävande administreringsformen för Somavert som innebär dagliga subkutana injektioner.

Effekten av Signifor har undersökts i två kliniska fas III-studier där det primära effektmåttet var biokemisk kontroll definierad som tillväxthormonnivåer under 2,5 µg/L och IGF-1 nivåer normaliserade i förhållande till patientens ålder och kön. Den ena studien undersökte effekten av Signifor jämfört med SSA-läkemedlet Sandostatin LAR (oktreotid) hos patienter som inte tidigare behandlats medicinskt för akromegali. En signifikant större andel uppnådde biokemisk kontroll efter tolv månaders behandling med Signifor jämfört med SSA. I den andra studien jämfördes effekten av Signifor med fortsatt behandling med SSA hos patienter som efter minst sex månaders behandling med den högsta dosen SSA inte uppnått biokemisk kontroll. Ingen av patienterna som fortsatte behandling med SSA, men 15 respektive 20 procent av de som fått 40 respektive 60 mg Signifor uppnådde biokemisk kontroll efter 24 veckors behandling.

Det saknas direkt jämförande studier mellan Signifor och Somavert. Företaget har gjort en indirekt jämförelse utifrån studier som jämfört Somavert med placebo och Signifor med SSA. Effektmåttet som användes var endast normalisering av IGF-1 nivåerna eftersom nivåerna av tillväxthormon inte påverkas av behandling med Somavert. Företaget fann inga signifikanta skillnader mellan Signifor och Somavert i den indirekta jämförelsen.

Mer än hälften av patienterna som behandlades med Signifor drabbades av hyperglykemier eller diabetes. Hos tre till fem procent av patienterna var biverkningarna så allvarliga att de avbröt behandlingen. På grund av den höga andelen hyperglykemier begränsades indikationen till patienter som inte uppnått kontroll av sjukdomen med annan SSA. En procent av de tidigare medicinskt obehandlade patienterna avbröt behandlingen på grund av förhöjda leverenzymvärden.

Företaget har skickat in en hälsoekonomisk modell av Markovstruktur som utreder kostnadseffektiviteten av Signifor i jämförelse med att fortsätta med SSA eller i jämförelse med Somavert (enbart eller i kombination med SSA).

Ansökt pris för Signifor är 21 663 kronor AUP för styrkorna 40 mg och 60 mg och 19 513 kronor AUP för styrkan 20 mg. Det innebär en årskostnad per patient på 282 389 kronor, vilket är betydligt lägre än jämförelsealternativet Somavert plus SSA. Läkemedelskostnaden

per patient för Somavert plus SSA är 659 870 kronor per år om alla patienterna använder högsta styrkan Somavert (20 mg) och 20 mg Sandostatin LAR.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Signifor är ett säräkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som säräkemedel ska det enligt Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 141/2000 göras klart att det används mot ett mycket allvarligt medicinskt tillstånd, livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande. Högst fem av 10 000 personer i EU ska vara drabbade vid ansökningstillfället. Det får inte heller finnas någon annan tillgänglig terapi för den aktuella indikationen eller om det finns ska läkemedlet vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd. Angelägenhetsgraden för dessa läkemedel anses vara hög.

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV gör följande bedömning.

TLV bedömer att svårighetsgraden för akromegali är hög eftersom sjukdomen leder till en lång rad följsjukdomar och ökar risken för en för tidig död. För patienter som inte uppnår kontroll av sjukdomen med SSA-behandling är behovet stort med tanke på att patienter kan välja att inte byta behandling på grund av andra läkemedels mer krävande administreringsform.

TLV bedömer att kombinationsterapi med Somavert och SSA är det mest relevanta jämförelsealternativet till Signifor. Detta baserar TLV på att experten som anlitas i detta ärende ansåg att patienter som hon skulle behandla med Signifor, om det fanns tillgängligt, idag får denna behandling. TLV anser också att enbart SSA inte är ett jämförelsealternativ eftersom Signifor är indikerat till patienter som inte uppnått kontroll på SSA. Eftersom Signifor och SSA har jämförbar administreringsform och den kliniska experten anser att

patienter som står kvar på SSA främst gör det på grund av den mer krävande administreringsformen för Somavert bedömer vi att SSA inte heller för denna patientgrupp är ett relevant jämförelsealternativ till Signifor.

Enligt TLV har företaget visat att Signifor kan ha effekt hos patienter som inte uppnått kontroll på behandling med SSA och hos tidigare medicinskt obehandlade patienter. Dock orsakar behandlingen hyperglykemier eller diabetes hos en stor andel patienter, vilket motiverar att läkemedlet rekommenderas som en andra hands behandling av den godkännande myndigheten.

TLV bedömer att den indirekta jämförelsen som företaget gjort inte är relevant då jämförbara behandlingsarmar saknas och populationerna som ingick i studierna skiljer sig åt vad gäller tidigare behandling. TLV anser därför att effekten för Signifor i jämförelse med Somavert plus SSA är osäker. TLV utgår därför från att andel patienter som uppnår IGF-1 normalisering vid Somavert plus SSA-behandling kan vara någonstans mellan 25 procent (samma som för Signifor) och 62 procent som visats i en studie av Trainer et al.<sup>3</sup>. Dock ska påpekas att endast effekt på IGF-1 nivåerna jämförts och inte nivåerna av tillväxthormon, där Signifor men inte Somavert har visats ha effekt.

Det saknas direkta och indirekta jämförande studier som undersöker skillnader i biverkningar mellan Signifor och Somavert plus SSA. På grund av detta utgår TLV i kostnadseffektbedömningarna både från likvärdig effekt och från den sämre effekt av Signifor jämfört med Somavert plus SSA som beskrivits ovan. Utifrån dessa scenarion har bland annat avhopp på grund av biverkningar för både Signifor och Somavert varierats i känslighetsanalyser.

Kostnadseffektanalyserna visar att Signifor är kostnadseffektivt både då effekten antas likvärdig eller sämre för Signifor jämfört med Somavert plus SSA. När man utgår från likvärdig effekt är Signifor dominant<sup>4</sup> jämfört med behandling med Somavert plus SSA. När man utgår från sämre effekt för Signifor innebär behandling med Signifor jämfört med Somavert plus SSA en lägre kostnad per förlorat kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 6,2 miljoner kronor. Signifor är alltså kostnadseffektivt i båda dessa scenarion. Detta beror på att priset på Signifor är avsevärt lägre än Somavert plus SSA.

Resultaten är också robusta för förändringar i antaganden om samsjuklighet, andel avhopp på grund av biverkningar för båda behandlingsalternativen, vilken behandling som antas i "best supportive care"-stadiet, användning av olika doser av Somavert och SSA samt övriga parametrar som TLV bedömer som osäkra.

TLV har i tidigare beslut godtagit osäkerheter avseende huruvida den kliniska effekten är minst lika bra som jämförelsealternativet, när priset är väsentligen lägre än för jämförelsealternativet. I beslut avseende APO-go Pumpfill (dnr 1322/2009) bedömde TLV att

---

<sup>3</sup> Trainer P.J, Ezza S., D'Souza G.A. et al., *Clin Endocrinol* 71, 549–557, 2009

<sup>4</sup> Signifor ger fler QALYs till lägre kostnad. Anledningen till att Signifor ger liten ökning i QALYs är avhopp på grund av levertoxicitet med Somavert.

1697/2015

den väsentligen lägre behandlingkostnaden med APO-go Pumpfill gjorde att produkten framstod som kostnadseffektiv vid rimliga antaganden om relativ effekt jämfört med jämförelsealternativet. I beslut avseende Lyxumia (dnr 3758/2014) fann TLV att det förelåg en osäkerhet kring huruvida Lyxumia och jämförelsealternativet var effektmässigt likvärdiga men att en något större osäkerhet kunde accepteras då priset för Lyxumia var betydligt lägre än priset för jämförelsealternativet.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Signifor med stöd av 11 § ska ingå i läkemedelsförmånerna till de ansökta priserna.

Ansökan ska därför bifallas.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén (ordförande), förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt, hälso- och sjukvårdsdirektören Barbro Naroskyin, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson och läkemedelschefen Maria Landgren. Föredragande har varit medicinska utredaren Susanne Johansson. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Gustav Lanne och juristen Lisa Norberg.

Margareta Berglund Rödén

Susanne Johansson